

综述

中医药调节肠道微生态维持Th17/Treg平衡防治银屑病的机制

张译丹¹, 薛凯元², 孙起超², 高金金², 杨素清², 王和平², 袁锐^{2*}¹黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; ²黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

摘要: 作为由T淋巴细胞(T lymphocyte)介导的免疫性皮肤病, 银屑病(psoriasis, PsO)发病机制呈多因子多通路趋势, 其病理表现为炎症细胞浸润和角质形成细胞的异常增殖。皮肤与肠道细胞结构均来源于同一胚胎层, 具有相似的信号转导机制。现代医学将感染、微生态、免疫进行有机关联, 二者的健康和稳态具有密切的联系。肠道菌群紊乱会引发相关炎症因子的大量释放, 引发机体的免疫炎症反应, 促进相关受体表达, 进而导致辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)细胞平衡偏向Th17细胞, 刺激角质形成细胞的增殖和分化, 损害皮肤屏障完整性, 加速PsO的发生与进展。中药对PsO的治疗有疗效持久、不良反应小且价格低廉等独特优势, 但其作用机制尚不清晰。为此, 本文从中药单体及复方调控肠道黏膜免疫的Th17/Treg平衡和肠道菌群紊乱出发, 对防治PsO的文献进行系统性归纳、整理与分析, 以期为中医药等相关领域防治PsO提供参考与思路。

关键词: 银屑病; 肠道菌群; 肠道免疫环境; Th17/Treg平衡

The mechanism of traditional Chinese medicine regulating intestinal microbiota and maintaining Th17/Treg balance for the prevention and treatment of psoriasis

ZHANG Yidan¹, XUE Kaiyuan², SUN Qichao², GAO Jinjin²,YANG Suqing², WANG Heping², YUAN Rui^{2*}¹Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;²The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract: Psoriasis is an immune skin disease mediated by T lymphocytes. Its pathogenesis is a multi-factor and multi-pathway trend, and its pathology is characterized by inflammatory cell infiltration and abnormal proliferation of keratinocytes. The skin and intestinal cells both originate from the same embryonic layer and have similar signal transduction mechanisms. Modern medicine organically links infection, microecology, and immunity. The health and homeostasis of the two are closely related. Disorders of intestinal flora can cause a large amount of related inflammatory factors to be released, triggering immune inflammatory responses in the body, promoting the expression of related receptors, leading to a shift in the balance of T-helper 17 (Th17)/regulatory T-cells (Treg) axis towards Th17 cells. This stimulates the proliferation and differentiation of keratinocytes, impairs the integrity of the skin barrier, and accelerates the occurrence and progression of PsO activation. Traditional Chinese medicine has unique advantages in the treatment of PsO, such as long-lasting

收稿日期: 2024-07-19

基金项目: 黑龙江省中医药科研项目(ZWY2024-057); 2024年研究生创新科研项目(2024yjscx033)

第一作者: E-mail: 13091715690@163.com

*通信作者: E-mail: 2001yr@163.com

efficacy, low side effects, and low cost. However, its mechanism is still unclear. Therefore, this paper systematically summarizes and analyzes the literature on the regulation of Th17/Treg inflammatory axis balance and intestinal flora disorders triggered by traditional Chinese medicine monomers and compounds to prevent and treat PsO. The aim is to provide a reference and ideas for the prevention and treatment of PsO in related fields of traditional Chinese medicine.

Key Words: psoriasis; intestinal flora; intestinal immune environment; Th17/Treg balance

银屑病(psoriasis, PsO)是一种普遍存在的免疫介导性丘疹鳞状皮肤病。PsO的发病机理复杂,涉及皮肤细胞、免疫细胞及多种生物信号分子间的病理性作用。在此病理性皮肤免疫应答中, Th17细胞活化受到高精度调控机制的影响。这一机制涉及皮肤抗原呈递细胞所释放的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)。IL-6作为一种强有力的促炎信号,与TGF- β 共同作用于初始T细胞,启动了初始阶段的Th17分化。TGF- β 在特定条件下能够辅助IL-6的诱导作用,也具备抑制Th17过度活化的潜力。这种双重作用机制确保了免疫反应的平衡,进而激活Janus激酶(Janus kinase, JAK)信号转导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT)通路上下游因子,分泌炎症因子如IL-6、白细胞介素-21(interleukin-21, IL-21)、白细胞介素-23(interleukin-23, IL-23)及细胞表面标志物等一系列因子^[1]。另一方面, Treg细胞是一种调节免疫稳态、维持免疫自身耐受的T细胞亚群,通过产生免疫抑制细胞因子如白细胞介素-35(interleukin-35, IL-35)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、TGF- β 等,抑制自身反应性淋巴细胞的活性和增殖。研究认为, PsO与Th17细胞因子的过度表达及Treg细胞因子相对不足有关, PsO所引发的慢性炎症致使表皮角质形成细胞过度增殖,导致PsO患者皮损出现角化不全及真皮浅层微血管扩张等炎症反应^[2,3]。研究显示,微生物群在PsO患者发病过程中发挥重要作用,通过维持T细胞平衡,诱导免疫球蛋白释放,从而调节免疫应答反应,造成体内炎症环境。同时,肠道菌群细菌代谢物变化也与皮肤炎症的存在息息相关^[4]。“肠-免疫-皮轴”机制主要指通过调控肠道黏膜免疫可以治疗PsO等炎

症性皮肤病,可能是通过恢复肠道Th17/Treg平衡,调解肠道菌群紊乱来实现的^[5]。

《灵枢·本藏》记载:“大肠者,皮其应。”皮厚则大肠亦厚,皮急则大肠亦急而短,皮肉紧密则大肠亦结,即为“皮应大肠”,强调了大肠与皮肤的直接联系。在中医皮肤病辨证中,身体下部的疾病大多因湿热而起,肠道菌群紊乱与中医学“毒”的形成理论不谋而合。在中医学中,“毒”是指对人体有害的物质或能量。肠腑阴阳失衡时,肠道内的菌群可能发生紊乱,导致有害物质滋生,形成中医学所说的“毒邪”。这种毒邪不仅会对肠道本身造成损害,还可能通过血液循环、淋巴系统等途径,上泛肌表从而引发各类皮肤病^[6]。因此,调控肠道黏膜免疫可以维持Th17/Treg细胞平衡,改善肠道菌群紊乱,促进角质形成细胞正常分化,从而改善PsO炎症损伤及免疫失衡,或成为控制PsO病情的新转折点。本文通过对近几年国内外中药单体及复方调控肠道黏膜免疫及菌群防治PsO的文献进行系统性归纳、整理与分析,以期对中医药诊疗及相关领域防治PsO提供参考与借鉴。

1 肠道菌群紊乱与PsO的关系

肠道菌群是生活在人类消化道中的复杂微生物群落,对维持肠道黏膜屏障的完整性和免疫功能至关重要,通过与病原菌竞争营养和黏附位点,抑制病原菌的生长和繁殖,促进维生素和能量平衡,参与免疫调节,形成共生细菌-代谢物-免疫系统轴^[7]。肠道菌群主要分为三类。(1)共生菌群。其数量占肠道菌群的99%以上,与机体形成较好的共生关系。主要有拟杆菌、梭菌、双歧杆菌、乳酸杆菌^[8]。(2)条件致病菌群。虽数量不多,但属于肠道内的不稳定因素。当机体免疫功能低下、寄居

部位改变和菌群失调, 这些菌群则可能引起机体致病。(3)致病菌群。本属于非肠道菌群, 其进入肠道后, 使致病菌及其代谢的炎性递质直接进入血液, 破坏皮肤的稳态, 导致机体的炎症反应发生或加重^[9]。肠道菌群紊乱所引发的慢性炎症会破坏原有的菌群结构, 导致有益微生物减少, 病原微生物增加, 从而进一步加重体内的炎症环境, 形成恶性循环。肠道与皮肤间的微生态联系表明, 当肠道菌群紊乱时, 部分微生物移位, 引发内源性感染, 减少有益微生物, 产生致病菌。人类白细胞抗原将这些病原体视为抗原, 传递给调节性T细胞, 并影响其数量和功能, 减弱对效应细胞的调控, 影响信号通路上下游因子表达, 炎性递质和表皮生长因子释放速度增加, 导致皮肤角蛋白与皮肤斑块形成^[10,11]。PsO是多基因遗传背景导致的免疫失调性皮肤病。感染作为PsO发生发展的重要因素, 在既往的研究中, 大多医者从上焦入手, 把上呼吸道感染作为免疫失衡的主要诱发途径, 但随着研究的深入, 下焦肠道微生物的紊乱对疾患发生也愈发重要。皮肤与肠道细胞均来源于同一胚胎层, 具有相似的信号转导机制^[12], 如PsO依赖肥大细胞(mast cell, MC)等免疫细胞释放介质以协调其前期皮肤病理变化^[13]。在PsO皮损的病理过程中, 机体因应激反应会释放大量MC, 促使细胞因子分泌, 激活肠-皮肤轴, 进而引发肠道高敏感性及黏膜免疫反应。作为免疫-肠-皮轴的桥梁, MC也会把肠道内的生理、化学刺激传递到神经, 以影响肠、皮肤系统^[14]。研究发现, PsO患者肠道微生物群的菌群比例及菌群分布方面的差异具有统计学意义, 正常肠道菌群中90%为厚壁杆菌和拟杆菌^[15]; 而PsO患者肠道中, 厚壁杆菌数量明显增加、拟杆菌数量减少^[16]。此外, PsO患者的肠道菌群比例也发生了较大变化, 如假丁酸菌属、乳球菌属和阿克曼菌属相对丰度显著降低, 柠檬酸梭菌相对丰度升高。实验证明, 通过增加黏液性阿克曼氏菌以增强小鼠受损肠道屏障的修复功能, 显著改善了小鼠的银屑病样皮损状况^[17,18]。

2 Th17/Treg平衡与PsO的关系

作为一类独特的促炎辅助性T细胞亚群, Th17细胞的分化与激活过程受到TGF- β 与IL-6两个具有

复杂相互作用的细胞因子的协同调控^[19]。在此过程中, 维甲酸相关孤儿受体 γ t(retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t, ROR γ t)扮演着至关重要的角色, 作为Th17细胞特异性的转录因子, 它全面参与并驱动Th17细胞分泌炎症趋化因子、细胞因子及蛋白酶的过程, 无论是体内炎症反应还是体外的诱导分化过程, ROR γ t均不可或缺, 它促进了免疫细胞活化与其在炎症部位的招募, 进而维持并放大了促炎反应^[20]。具体而言, IL-6与TGF- β 作为起始信号, 通过激活JAK-STAT信号通路, 诱导ROR γ t的高表达^[21]。随后, ROR γ t信号通路被激活, 引导CD4⁺ T细胞向Th17方向分化。分化成熟的Th17细胞则通过释放白细胞介素-17(IL-17)等关键因子, 进一步激活STAT通路及其下游的炎症相关分子, 如IL-6、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-3(IL-3), 以及细胞表面标志物如趋化因子受体6(C-C motif chemokine receptor 6, CCR6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。这些因子共同作用于中性粒细胞、巨噬细胞等, 调控其在不同环境下的代谢活动, 促进炎症介质的局部积累^[22,23]。此外, IL-17与其受体结合后, 能刺激靶细胞释放更多炎症细胞因子如IL-6、IL-1 β , 形成正反馈循环, 加剧炎症反应。另一方面, Treg通过释放免疫抑制因子如IL-10来平衡Th17细胞的促炎作用, 维护免疫稳态^[24]。Treg源自胸腺, 进入外周循环后能有效抑制自身反应性T细胞的活化和增殖, 对机体免疫功能具有关键的调节作用^[25]。叉头状转录因子Foxp3是Treg细胞分化的关键调控因子, 在胸腺细胞和成熟CD4⁺ T细胞中持续诱导Treg细胞的分化, 并通过分泌IL-10实现其免疫抑制功能。在Treg细胞分化过程中, TGF- β 与白细胞介素-2(IL-2)协同作用, 促进Foxp3的表达, 从而维持Treg的稳定性和免疫抑制效能^[26]。Treg细胞对IL-2具有高度依赖性, 它们利用IL-2进行生存与增殖, 并通过消耗环境中的IL-2来抑制效应T细胞的活性, 进而发挥免疫抑制作用^[27]。IL-2与其高亲和力受体结合后, 启动JAK-STAT信号通路, 促进Foxp3的表达和稳定^[28]。IL-2维持Treg的表型稳定性, 防止它们向其他效应T细胞亚群转化^[29]。

CD4⁺ T细胞亚群中的Th17与Treg细胞有相互制衡关系, 它们的功能截然相反。Th17细胞以其特

有的促炎性质,释放炎性细胞因子,触发和加剧炎症反应,同时牵涉自身免疫调节。Treg细胞可抑制促炎因子产生,以此维护机体的免疫稳态,防止过度反应对组织造成损害^[30],PsO活动期,Th17持续活化,分泌大量促炎因子、CCR6、TNF等,这些因子在皮损处聚集,这也与PsO皮损内角化不全区可见毛细血管扩张、周围可见中性粒细胞、淋巴细胞等浸润的病理特点相符合^[31]。外周血中Th17/Treg呈高水平上调现象,二者间制约拮抗状态失衡,从而激活PsO异常免疫。Th17细胞过度活化,IL-17等炎性因子分泌增多,抑制了Treg细胞的活化,导致Th17/Treg平衡失调,使机体自身免疫反应的能力下降,并异常调节和释放相应的炎症细胞因子^[32]。研究发现,PsO患者外周血中Th17细胞相关因子如干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-17和IL-23水平升高,而Treg细胞相关因子如白细胞介素-4(IL-4)和TGF- β 水平降低,说明疾病程度与Th17/Treg的比值成正相关^[33]。同时,肠道菌群产生的营养素短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)可进一步稳定调节T细胞表达,其中的肠道菌群微生物组成还会影响全身炎症状态,如分段丝状杆菌能引起肠道内的Th17产生炎症反应,并在TGF- β 的诱导下,促进IL-6、IL-21和IL-23等炎症因子表达。

3 肠道免疫与菌群、Th17/Treg平衡、PsO三者的联系

肠道菌群失调使有益菌产生的丁酸量显著减少,削弱了肠道上皮细胞间的紧密连接,破坏了肠道屏障的完整性,进而导致革兰氏阴性菌(G⁻菌)数量的增加,其外膜中富含的内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)含量也随之显著上升^[34]。当肠黏膜完整性受损时,G⁻菌和LPS含量增加,LPS能够激活CD14/Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)途径,触发免疫系统的一系列反应。角质形成细胞的增殖异常与其所处免疫微环境中免疫异常(包括大量促炎因子如IL-1、IL-6、TNF- α 等的释放)密切相关。这些因子共同作用于机体,可激活角质形成细胞中与增殖、分化、凋亡以及炎症反应相关的信号通路。而这些通路的激活又进一步促进炎症因子的释放以及T淋巴细胞的激活,形

成恶性循环,最终导致角质形成细胞增殖异常,形成银屑病^[35]。IL-6的分泌异常会进一步促进ROR γ t表达的增加,这一变化直接影响了Th17与Treg细胞之间的平衡,使其向有利于Th17细胞的方向发展。Th17细胞的活化进一步促进了角质形成细胞的异常增殖,加速了银屑病的发生与恶化进程^[36]。肠球菌、大肠埃希菌等作为肠道内的有害菌群,会被进一步转移至血液中,这一潜在风险因素已被证实能够引发肠屏障通透性降低。而乳酸杆菌、双歧杆菌及酵母菌等有益菌群在维护肠道健康方面起到关键作用,它们作为丁酸代谢的主要能量源,为肠道提供了必要的能量支持,并有效降低了氧化应激反应^[37]。此外,这些有益菌群还能触发Treg细胞的分化,进而发挥其抗炎功效。SCFAs等作为肠道菌群产生的营养素,是维持肠道完整性的关键因素,其通过直接作用于靶点的抗炎作用或通过作用于相关受体以改变代谢物水平等途径,促进免疫系统的发育、稳态及调节肠道微生物群介导的免疫迁移^[38]。SCFAs不仅可通过激活特定配体,促进淋巴T细胞向Treg细胞分化,并诱导IL-10表达,以此抑制炎症反应;而且还可抑制LPS诱导的趋化因子、炎症因子和核因子 κ B信号通路的活化,进一步缓解体内炎症^[39]。

4 中药有效成分及中药复方调控PsO

目前,现代医学治疗PsO多以对症治疗为主,主要以免疫抑制剂、生物制剂、维生素D衍生物等为主,但由于价格贵、复发高、不良反应多(如皮肤萎缩、毛细血管扩张、色素沉着和激素依赖性皮炎等),极大地限制了其长期使用。免疫抑制剂如糖皮质激素、环孢素、硫唑嘌呤和甲氨蝶呤通常用作皮质类固醇的替代品,但其疗效一般且具有依赖性^[40]。鉴于诸多原因,探求一种疗效持久、安全性高、价格低廉且适用面广的治疗方法迫在眉睫。本文研究整理了近几年文献中的多种单味中药及其有效成分、中药复方的相关资料,这些方剂被证实可以通过调节肠道菌群及其代谢物,调控肠道免疫炎症轴平衡,以达到对PsO的治疗作用。

4.1 中药有效成分通过维持Th17/Treg平衡调节肠道微生态以调控PsO

人参皂苷CK(ginsenoside CK, GCK)是一种天

然生物活性化合物。研究表明, 人参皂苷真正的功效成分是在其肠道内的代谢产物, 其被人肠道菌群水解为Rg2、Rg3、化合物K等^[41]。人参皂苷Rg2可以促进狄氏副拟杆菌的生长, 其衍生的胆汁酸可以抑制Th17细胞的分化, 通过平衡Th17/Treg细胞的比例, 调节肠道微生物群和不饱和脂肪酸等血浆代谢物^[42]。在治疗类风湿性关节炎动物模型中, GCK同样通过减少Th17的分化、维持Th17/Treg平衡, 发挥抗炎免疫作用^[43]。Sun等^[44]采用16S rRNA微生物测序技术, 研究人参提取物对肠道微生物群结构的影响, 通过检测脾脏中的细胞因子, 确定人参提取物对免疫系统的影响。与对照组相比, 血清、盲肠和回肠中的代谢物, 如与碳水化合物代谢相关的氨基酸、胺和其他代谢物之间存在显著差异。肠道中有益菌群如变形菌门、甲基杆菌科、副溶血性菌属、溶血性菌属的丰度增加(尤其是双歧杆菌和乳酸杆菌丰度的增加)表明, 人参提取物有助于益生菌的扩增。长期摄入人参提取物后如IL-4和免疫球蛋白A水平显著升高, IL-23、IL-17等Th17相关因子显著下降。人参可能通过改变免疫相关菌群的相对丰度, 如双歧杆菌属和乳杆菌等, 优化肠道菌群的整体结构, 促进免疫因子及蛋白质表达, 起到增强免疫的作用。

马齿苋有抗菌、抗溃疡、抗炎、抗氧化等特性。从马齿苋中分离出的多糖具有抗氧化, 调节机体免疫力、激素水平和肠道菌群等重要生物学活性^[45]。马齿苋多糖可以通过降低外周血内毒素含量, 抑制免疫反应的T细胞, 即CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺等指标, 降低CD8⁺指标^[46], 可有效提升Treg水平, 促进患者免疫功能恢复。研究发现, 马齿苋多糖可显著增高有益菌群数量如双歧杆菌、乳酸杆菌等; 降低有害菌群数量如肠杆菌、肠球菌等; 同时提高血清中IL-4含量, 显著降低IFN- γ mRNA相对表达量, 以抑制小鼠体内促炎环境, 增加抗炎因子^[47]。上述研究结果说明, 马齿苋多糖可通过调节肠道微生态平衡, 回调体内Th17/Treg平衡及相应免疫炎症介导的细胞分化 and 功能, 展现出了显著的抗炎和免疫调节作用。

洋金花是白花曼陀罗属植物, 具有止咳平喘、止痛镇静的作用。近年来的研究表明, 洋金花的

主要成分醉茄内酯作为一种甾体衍生物, 具有抗炎、抗肿瘤和免疫抑制效应^[48]。醉茄内酯可通过NF- κ B信号通路对细胞毒性产生影响, 进一步调节各种生理过程, 如细胞增殖及免疫细胞凋亡等。魏政等^[49]在基于肠-免疫-皮肤轴探讨洋金花对PsO小鼠肠道Th17/Treg平衡的影响时, 通过观察银屑病样小鼠肠系膜淋巴结中Th17细胞与Treg细胞比例、小肠组织细胞因子释放数量及PsO皮损程度记录PASI评分, 结果发现, 模型组不但抑制了小鼠肠系膜淋巴结中Th17的效应细胞IL-17及炎症因子IL-23、IL-6、TNF- α , 还可升高Treg细胞因子IL-10的分泌, 从而回调银屑病样小鼠肠系膜淋巴结Th17/Treg免疫平衡, 以达到改善机体免疫炎症反应、维持免疫稳态、改善银屑病样皮肤损伤的目的^[50]。

黄芩苦甘入心、肺、大肠经, 黄芩苷是从黄芩干根中分离出的主要活性化合物, 具有多种药理活性, 如抗炎、抗菌和抗过敏活性等^[51]。黄芩苷被报道可以减少脱硫弧菌属的数目, 同时降低革兰阴性菌与革兰阳性菌的比例, 使炎症因子IL-6、TNF- α 释放减少, 改善小鼠体内的炎症状态^[52]。这项研究为黄芩在治疗PsO等方面的应用提供了有力的支持。据研究, 黄芩苷对4-二硝基氯苯所建的银屑病样小鼠模型为实验工具, 通过观察小鼠皮肤屏障完整性、表皮含水量、肠道菌群种群及相对丰度变化, 以及炎症生物标记物释放数量增减变化^[53], 发现黄芩苷处理组的肠道微生物群落中糖念珠菌属、梭状芽胞杆菌属、粪球菌属1、瘤胃梭菌属6和乳酸杆菌属均有显著升高。同时, 该研究还发现, 黄芩苷抑制了小鼠血清中IgE、组胺以及Th17细胞因子TNF- α 、IL-4的释放, 促进了Treg细胞抑制成分IL-10的释放, 表明黄芩苷可改善Th17/Treg平衡的正、负向免疫调节失衡, 起到恢复表皮屏障功能、调节肠道微生物群、减少病理性免疫应答, 从而抑制皮肤炎症水平的作用。

穿心莲内酯是从中药穿心莲中提取的有效成分。何亚男等^[54]采用免疫荧光染色检测Ki-67、CD4阳性细胞表达率, 发现治疗组小鼠血清中TNF- α 、IL-23、IFN- γ 和IFN- β 水平, Ki-67和CD4阳性表达率, STING mRNA和蛋白质表达水平及干扰素调控因子3磷酸化水平均有显著变化, 说明穿心莲内酯可通过抑制cGAS-STING信号通路及调

节Th17/Treg平衡,减轻炎症反应,改善小鼠银屑病症状。林克武^[55]在穿心莲内酯对肠道病毒71感染小鼠免疫功能实验中发现,肠道细菌总数、双歧杆菌数量及乳酸杆菌数量均较对照组和模型组明显增加,同时实验组小鼠血清及脑组织中Th17的效应细胞IL-17及炎症因子IL-23、IL-6、TNF- α 水平明显低于模型组。

4.2 中药复方通过调节肠道微生态维持Th17/Treg平衡调控PsO

黄港等^[56]在使用犀角地黄汤治疗血热型PsO时,通过观察PsO小鼠粪便在厌氧菌培养皿中的细菌培养计数,发现治疗前后两组患者的肠道菌群有明显变化,模型组致病菌肠球菌及肠杆菌明显减少;可调节肠道微环境、改善小鼠体内炎症变化的益生菌双歧杆菌和乳酸杆菌显著增加,差异具有统计学意义,且与剂量浓度成正相关。同时,采用酶联免疫吸附实验法测定PsO小鼠肠系膜淋巴结中IL-17、IL-23及TNF- α 等细胞因子的含量,发现肠系膜淋巴结中Th17的相关因子IL-17、IL-23、IL-12等炎症因子明显降低。这说明犀角地黄汤可以通过下调肠球菌数目,提高有益菌丰度,改善肠道菌群结构,以调节Th17/Treg失衡状态,降低促炎细胞因子的水平。

胡辉莹等^[57]观察润燥止痒胶囊对银屑病样皮损大鼠肠道菌群和炎症反应的影响时,通过将大鼠粪便与适量无菌脑心浸液肉汤混合离心,取上清液,选取培养埃希菌、肠球菌、乳酸杆菌和双歧杆菌4种代表性菌落并同时治疗前后的血清炎症因子IL-10、IL-17、IL-6等的水平进行检测,发现银屑病样皮损模型大鼠的菌群结构发生显著改变。给药后观察到肠杆菌和肠球菌数量减少,以及乳酸杆菌和双歧杆菌丰度显著增加,证明润燥止痒胶囊对模型大鼠肠道菌群结构具有积极的调节作用。这种调节可能通过增加有益菌(如乳酸杆菌和双歧杆菌)、减少潜在有害菌(如肠杆菌和肠球菌)的相对丰度来实现。在免疫因子方面,润燥止痒胶囊能够有效缓解模型大鼠血清中促炎细胞因子IL-6和TNF- α 的水平,上调了抗炎细胞因子IL-10的水平。IL-10是调节免疫应答的关键因子,能够促进免疫系统的抗炎反应。同时,润燥止痒胶囊下调Th17细胞因子IL-17水平,有助于恢复Th17/Treg

平衡,减轻炎症反应。

郑露^[58]在探讨疏肝健脾益肠方对PsO小鼠的疗效及作用机制时,通过观察治疗前后小鼠粪便Bristol积分发现,粪便Bristol积分及粪便含水量在给予疏肝健脾益肠方后显著上升,且与给药剂量成正相关。而通过检测各组小鼠肠、皮肤组织中SOCS3、STAT3蛋白及IL-17、IL-22等炎症因子的表达情况,结合STAT3蛋白作为抑制Th17细胞的重要蛋白,发现其主要作用是通过STAT3通路抑制Th17细胞的活化,进而使炎症因子水平下降,虽未明确指出其通过STAT3通路影响肠道菌群丰度变化改善小鼠的皮损情况,但对于影响肠皮轴改善PsO仍具有指导意义。

秦芩丸作为《太平圣惠方》中的经典古方,在湿热为重的病证中体现出卓越的疗效,遵凉血活血、除湿解毒、养血益气之效,对PsO发生发展过程中因湿蕴热的血热证候、湿热伤阴的血燥证候、顽湿阻络的血瘀证候均有一定的治疗意义^[59]。郑毅^[60]在研究秦芩丸对PsO患者肠道微生态及相关炎症因子的影响时,采集患者治疗前后的粪便,观察主要肠道菌群(肠球菌、大肠埃希菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、酵母菌)的鉴定及计数,采用ELISA法对治疗前后患者血清中的炎症因子进行观察,4周后发现患者银屑病面积与严重程度评分(psoriasis area and severity index, PASI)有显著改善,且治疗组患者肠道中致病菌肠球菌和大肠埃希菌的菌群数量显著降低,有益菌乳酸杆菌、双歧杆菌及酵母菌的菌群数量显著升高。同时,与肠道菌群密切相关的Th17细胞主导因子IL-6、IL-17水平显著降低,Treg细胞主导因子IL-10水平显著升高,恢复了Th17细胞和Treg细胞之间的免疫平衡,从而有效改善了临床客观指标和主观症状,降低了疾病活动性的炎症指标。

四君子汤作为健脾益气的基础方剂,其功可大补后天,益卫固表,补气健脾。王卓等^[61]使用四君子汤复方剂灌喂脾虚型小鼠,通过对比两组大鼠肠细菌基因间共有重复序列图谱特征及不同阶段大鼠肠道菌群结构变化发现,小鼠胃肠道中乳杆菌、双歧杆菌、 γ 蛋白杆菌、变形菌门数量明显增加,而肠球菌数量明显减少,且显著增强了机体的免疫机能及T细胞增殖。邱曙光等^[62]使用四君

子汤加味内服治疗湿热型银屑病发现, 患者瘙痒、红斑鳞屑、乏力困倦等临床症状改善程度、证候积分、皮损积分及生活质量改善较对照组患者更为明显。

5 总结与展望

近年来, 随着对肠道微生态及肠道免疫的深入研究, 肠道菌群能够破坏肠黏膜屏障和免疫轴Th17/Treg平衡, 导致相关炎症因子释放, 这既是PsO发生发展的病理结果, 又是其加重的重要病因。本文对中医药调节肠道微生态维持Th17/Treg平衡防治银屑病的具体机制进行绘图以方便理解(图1); 并对部分文献进行归纳总结, 以方便读者查阅(表1)。“因皮探肠、从肠疗肤”的独特理念在银屑病的治疗中占据关键调节地位。通过综合分析国内外实验数据, 我们不难发现, 中药单体及其有效成分, 诸如苷类、脂类、多糖类等物质, 在调节肠黏膜屏障功能以及Th17/Treg细胞平衡方面展现出了显著的治疗潜力与优势。此外, 中药复方通过其独特的药理作用, 如凉血解毒、养血润燥、活血化瘀等, 同样能够有效地促进Th17/Treg平衡的恢复, 与银屑病中医理论中外感、血热、毒蕴的病因病机高度契合。因此, 将这一特

色理念应用于银屑病的治疗实践中, 不仅丰富了治疗手段, 也为提高治疗效果、改善患者生活质量提供了新的思路与方向。本文以PsO患者肠道菌群及免疫轴Th17/Treg平衡为切入点探讨中药治疗PsO的效果, 发现中药活性成分及中药复方通过调控Th17/Treg平衡, 从而改善银屑病患者皮损情况。但目前的研究还存在部分不足。(1)总体研究不足, 临床研究还处于初级阶段, 临床疗效观察量不够, 需大样本、多中心、随机对照研究数据来验证疗法的临床可行性, 确保疗效。(2) Th17细胞分化过程复杂, 涉及多种细胞因子、信号传导路径及转录激活因子的精密调控, 加之肠道微生态环境的多样性和网络调节的交互影响, 使得这一领域的深入研究面临诸多挑战, 特别是细胞靶向递送技术尚待成熟。(3)在动物实验中, 动物模型多为咪喹莫特诱导小鼠模型或细胞因子小鼠模型, 均为西医模型, 针对中医不同证型动物模型的研究较少。未来的研究方向应侧重于从当前的相关性探索向更深入的机制解析转变, 剖析益生菌等干预手段如何具体影响肠道微生物组成、功能及其与宿主免疫系统的相互作用, 如何精确调控Th17/Treg平衡。同时, 基于肠道微生物的治疗策略, 应积极推动更大规模、设计更为严谨的临床

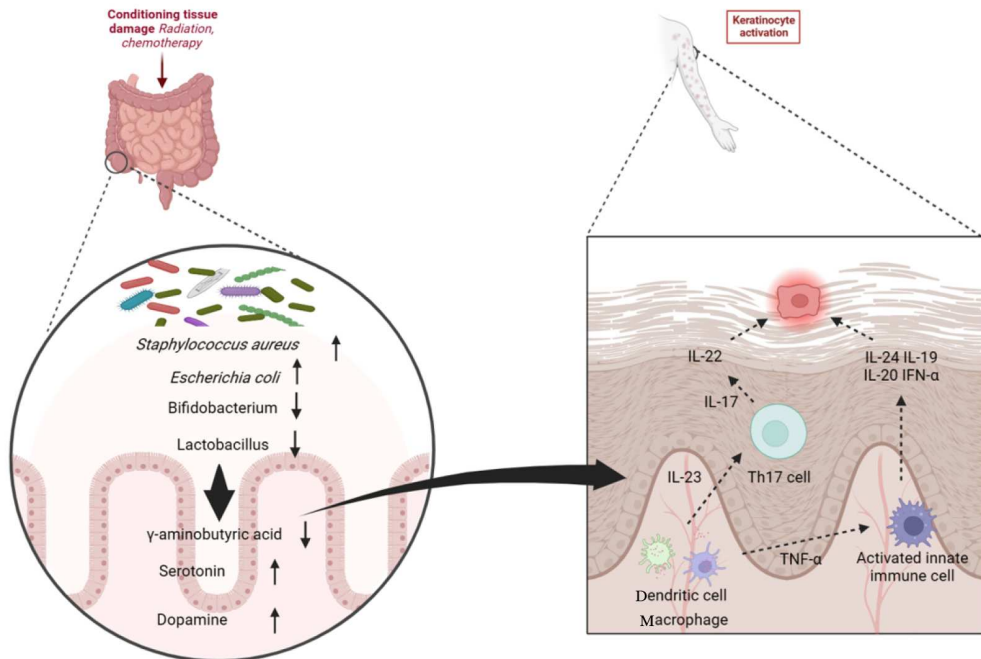


图1 中医药调节肠道微生态维持Th17/Treg平衡防治银屑病的机制图

表1 中药单体及复方调节肠道微生态维持Th17/Treg平衡防治银屑病的机制

药品	名称	涉及肠道微生态环境	维持Th17/Treg平衡所涉及的细胞因子	参考文献
中药单体或提取物	人参皂苷CK	变形菌门、甲基杆菌科、副溶血性菌属、溶血性菌属丰度增加	Treg相关因子IL-4升高, Th17相关因子IL-23、IL-17等显著下降	[42-44]
中药单体或提取物	马齿苋	肠球菌及肠杆菌明显减少, 双歧杆菌和乳酸杆菌丰度增加	抑制CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 等表达, 促进Treg相关因子IL-4表达, 显著降低IFN- γ mRNA相对表达量	[45-47]
中药单体或提取物	黄芩苷	降低脱硫弧菌属的数目, 显著升高糖念珠菌属、梭状芽胞杆菌属、粪球菌属1、瘤胃梭菌属6和乳酸杆菌属水平, 同时降低革兰阴性菌与革兰阳性菌的比例	抑制IgE、组胺、TNF- α 、IL-23释放, 促进Treg相关因子IL-10、IL-4释放	[51-53]
中药单体或提取物	穿心莲内酯	肠球菌及肠杆菌明显减少, 双歧杆菌和乳酸杆菌丰度增加	下调IL-23、IFN- γ 、TNF- α 、IFN- β 水平, 上调Treg相关因子IL-10的水平	[54,55]
中药复方	犀角地黄汤	肠球菌及肠杆菌明显减少, 双歧杆菌和乳酸杆菌丰度增加	Th17相关因子IL-17、IL-23、IL-12、TNF- α 显著下降	[56]
中药复方	润燥止痒胶囊	肠球菌及肠杆菌明显减少, 双歧杆菌和乳酸杆菌丰度增加	抑制Th17相关因子IL-6、TNF- α 、IL-17水平, 上调Treg相关因子IL-10的水平	[57]
中药复方	疏肝健脾益肠方	肠球菌及肠杆菌明显减少, 双歧杆菌和乳酸杆菌丰度增加	SOCS3、STAT3、IL-6、IL-17、IL-22水平显著降低	[58]
中药复方	秦艽丸	致病菌肠球菌、大肠埃希菌的菌群数量显著降低, 有益菌乳酸杆菌、双歧杆菌及酵母菌的菌群数量显著升高	Th17细胞主导因子IL-6、IL-17水平显著降低, Treg细胞主导因子IL-10水平显著升高	[59,60]
中药复方	四君子汤	乳杆菌、双歧杆菌、 γ 蛋白杆菌、变形菌门数量明显增加, 而肠球菌数量明显减少	Treg相关因子IL-4升高, Th17相关因子IL-23、IL-17等显著下降	[61,62]

试验, 以验证这些干预措施在真实世界中的有效性和安全性。此外, 鉴于肠道微生态系统的复杂性和动态性, 未来的研究还需加强跨学科合作, 整合基因组学、代谢组学、免疫学等多领域的技术手段, 构建更加全面、动态的肠道微生物-宿主互作网络模型。这将有助于我们更准确地预测和干预肠道微生物失衡导致的疾病状态, 为包括银屑病在内的多种炎症性疾病提供新的治疗思路和方法。

参考文献

[1] Huang YH, Chang LC, Chang YC, et al. Compositional alteration of gut microbiota in psoriasis treated with IL-23 and IL-17 inhibitors. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4568

[2] Pietraforte I, Frasca L. Autoreactive T-cells in psoriasis: are they spoiled Tregs and can therapies restore their functions? *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4348

[3] Roy T, Banang-Mbeumi S, Boateng ST, et al. Dual targeting of mTOR/IL-17A and autophagy by fisetin alleviates psoriasis-like skin inflammation. *Front Immunol*, 2023, 13: 1075804

[4] Jiminez V, Yusuf N. Bacterial metabolites and inflammatory skin diseases. *Metabolites*, 2023, 13(8): 952

[5] 牛璐, 王跃飞, 赵鑫, 等. 中药调控肠道菌群代谢产物的

研究进展. *天津中医药*, 2021, 38(2): 254-260

[6] 刘欣, 张广中, 肖士菊, 等. 银屑病血热证与血燥证肠道菌群特征研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(7): 2480-2486

[7] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 473-493

[8] Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*, 2022, 130(12): 690-705

[9] Yan X, Bai L, Qi P, et al. Potential effects of regulating intestinal flora on immunotherapy for liver cancer. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11387

[10] Kalita L, Zhou B, Yuan Y, et al. Intestinal flora and disease mutually shape the regional immune system in the intestinal tract. *Front Immunol*, 2020, 11: 575

[11] Wastyk H, Fragiadakis G, Perelman D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell*, 2021, 184(16): 4137-4153

[12] 王轩, 胡慧敏, 许辉, 等. 肠道微生物群落与银屑病炎症细胞因子的相关研究进展. *临床与病理杂志*, 2022, 42(4): 985-989

[13] Tsai M, Grimbaldston M, Galli S. Mast cells and immunoregulation. *Adv Exp Med Biol*, 2011, 716: 186-211

[14] 易春风, 雷晴. 蛋白激酶受体2在瘙痒性皮肤病中的机制研究进展. *临床皮肤科杂志*, 2023, 52(12): 767-768

[15] Rungjang A, Meephanan J, Payungporn S, et al.

- Alteration of gut microbiota during narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: a preliminary study. *Exp Dermatol*, 2022, 31(8): 1281-1288
- [16] Bian X, Wu W, Yang L, et al. Administration of *Akkermansia muciniphila* ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2259
- [17] Scher J, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(1): 128-139
- [18] Nadeem A, Ahmad S, Al-Harbi N, et al. GPR43 activation enhances psoriasis-like inflammation through epidermal up regulation of IL-6 and dual oxidase 2 signaling in a murine model. *Cell Signal*, 2017, 33: 59-68
- [19] Samuels J, Holland L, López M, et al. Prostaglandin E2 and IL-23 interconnects STAT3 and RoR γ pathways to initiate Th17 CD4⁺ T-cell development during rheumatoid arthritis. *Inflamm Res*, 2018, 67(7): 589-596
- [20] Hou Y, Zhu L, Tian H, et al. IL-23-induced macrophage polarization and its pathological roles in mice with imiquimod-induced psoriasis. *Protein Cell*, 2018, 9(12): 1027-1038
- [21] Lee J, Kim Y, Kim H, et al. Impaired autophagy in myeloid cells aggravates psoriasis-like skin inflammation through the IL-1 β /CXCL2/neutrophil axis. *Cell Biosci*, 2024, 14(1): 57
- [22] Paradowska A, Wajda A, Próchnicka K, et al. Th17/Treg-related transcriptional factor expression and cytokine profile in patients with rheumatoid arthritis. *Front Immunol*, 2020, 11: 572858
- [23] Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 283-297
- [24] 俸家富, 黄文芳. 现代临床检验诊断大全[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2013
- [25] Vignali A, Collison W, Workman J. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(7): 523-32
- [26] Rutz S, Eidenschenk C, Kiefer JR, et al. Post-translational regulation of ROR γ t-A therapeutic target for the modulation of interleukin-17-mediated responses in autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 30: 1-17
- [27] Dong C. Cytokine Regulation and function in T cells. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 51-76
- [28] Mu P, Teng Y, Wu H, et al. Large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) IL-2 modulates humoral immunity via the conserved JAK-STAT5 signal pathway. *Fish Shellfish Immunol*, 2023, 133: 108519
- [29] Niederlova V, Tsyklauri O, et al. IL-2-driven CD8⁺ T cell phenotypes: implications for immunotherapy. *Trends Immunol*, 2023 Nov, 44(11): 890-901
- [30] Thomas R, Qiao S, Yang X. Th17/Treg imbalance: implications in lung inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*, 2023 Mar 2, 24(5): 4865
- [31] Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, Llamas-Velasco M, et al. Thrombospondin-1/CD47 interaction regulates Th17 and treg differentiation in psoriasis. *Front Immunol*, 2019 Jun 4, 10: 1268
- [32] Liu YJ, Tang B, Wang FC, et al. Parthenolide ameliorates colon inflammation through regulating Treg/Th17 balance in a gut microbiota-dependent manner. *Theranostics*, 2020 Apr 6, 10(12): 5225-5241
- [33] Engelmann C, Habtesion A, Hassan M, et al. Combination of G-CSF and a TLR4 inhibitor reduce inflammation and promote regeneration in a mouse model of ACLF. *J Hepatol*, 2022 Nov, 77(5): 1325-1338
- [34] Bi W, Bao K, Zhou X, et al. PSMC5 regulates microglial polarization and activation in LPS-induced cognitive deficits and motor impairments by interacting with TLR4. *J Neuroinflammation*, 2023 Nov 24, 20(1): 277
- [35] Böcker U, Yezersky O, Feick P, et al. Responsiveness of intestinal epithelial cell lines to lipopolysaccharide is correlated with Toll-like receptor 4 but not Toll-like receptor 2 or CD14 expression. *Int J Colorectal Dis*, 2003 Jan, 18(1): 25-32
- [36] Saggini A, Chimenti S, Chiricozzi A. IL-6 as a druggable target in psoriasis: focus on pustular variants. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 964069
- [37] 金翌, 王飞, 苏慧, 等. 青霉素对银屑病模型小鼠肠道菌群变化及免疫功能调节作用的实验研究. *中国免疫学杂志*, 2021, 37 (15): 1814-1819
- [38] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 341-352
- [39] Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol*. 2019 Mar 11; 10: 277
- [40] 张译丹, 王和平. 细胞因子在银屑病中的作用及中医药干预. *生命的化学*, 2023, 43(12): 1886-1895
- [41] Lorz LR, Kim MY, Cho JY. Medicinal potential of *Panax ginseng* and its ginsenosides in atopic dermatitis treatment. *J Ginseng Res*, 2020 Jan, 44(1): 8-13
- [42] 王雾, 杨梅, 蒋梦雅, 等. 人参保苷CK对咪喹莫特诱导小鼠银屑病的治疗作用. *中国药理学通报*, 2021, 37(1): 31-37
- [43] Wang Y, Bao X, Xian H, et al. Glucocorticoid receptors involved in ginsenoside compound K ameliorate adjuvant arthritis by inhibiting the glycolysis of fibroblast-like synoviocytes via the NF- κ B/HIF-1 α pathway. *Pharm Biol*,

- 2023, 61(1): 1162-1174
- [44] Sun Y, Chen S, Wei R, et al. Metabolome and gut microbiota variation with long-term intake of *Panax ginseng* extracts on rats. *Food Funct*, 2018, 9(6): 3547-3556
- [45] Iranshahy M, Javadi B, Iranshahi M, et al. A review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Portulaca oleracea* L. *J Ethnopharmacol*, 2017, 205: 158-172
- [46] Hu Q, Li Y, Liu C, et al. Effects of polysaccharide from *Portulaca oleracea* L. on voltage-gated Na^+ channel of INS-1 cells. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 572-578
- [47] 刘梦杰, 周静, 李越, 等. 马齿苋、苦参、伏龙肝复方中草药添加剂对肉鸡生长性能、抗氧化能力、免疫功能和肠道形态及屏障功能的影响. *动物营养学报*, 2023, 35(6): 3644-3658
- [48] Ning K, Shi C, Chi YY, et al. polysaccharide alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by regulating intestinal homeostasis. *Int J Biol Macromol*, 2024, 256(Pt 2): 128375
- [49] 魏政, 苏慧琳, 匡海学. 基于ERK和NF- κ B途径探讨洋金花醉茄内酯Daturataturin A抑制HaCaT细胞增殖和迁移的作用. *中医药信息*, 2020, 37(4): 1-8
- [50] 苏阳, 任文晨, 李珊珊, 等. 基于肠-免疫-皮肤轴探讨洋金花对银屑病小鼠肠道Th17/Treg轴的影响. *现代中药研究与实践*, 2018, 32(5): 27-30
- [51] Wen Y, Wang Y, Zhao C, et al. The pharmacological efficacy of baicalin in inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9317
- [52] Wang L, Xian YF, Loo SKF, et al. Baicalin ameliorates 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in mice through modulating skin barrier function, gut microbiota and JAK/STAT pathway. *Bioorg Chem*, 2022, 119: 105538
- [53] Trinh H, Joh E, Kwak H, et al. Anti-pruritic effect of baicalin and its metabolites, baicalein and oroxylin A, in mice. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(6): 718-724
- [54] 何亚男, 蔡翔, 邱百怡, 等. 穿心莲内酯调节cGAS-STING信号通路对银屑病小鼠的治疗作用[J/OL]. *天津医药*, 1-8[2024-01-14]
- [55] 林克武, 徐志伟. 穿心莲内酯对肠道病毒71感染小鼠免疫功能及肠道菌群的影响. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(20): 2602-2604, 2608
- [56] 黄港, 袁弦, 胡初向, 等. 基于肠-免疫-皮肤轴研究犀角地黄汤对银屑病小鼠肠道Th17/Treg失衡的影响. *中医药临床杂志*, 2023, 35(8): 1569-1572
- [57] 胡辉莹, 胡银霞, 刘昌顺, 等. 润燥止痒胶囊对银屑病样皮损大鼠肠道菌群和炎症反应的影响. *中国临床解剖学杂志*, 2020, 38(5): 574-577
- [58] 郑露. 基于脑-肠-皮肤轴探讨疏肝健脾益肠方对银屑病小鼠的疗效及作用机制[D]. 湖北民族大学, 2023
- [59] 张瀚元, 徐旭英, 孙丽蕴. 秦艽丸治疗泛发性脓疱型银屑病临床证析. *中华中医药杂志*, 2024, 39(4): 1850-1853
- [60] 郑毅, 张琼, 王婷, 等. 基于“肠-皮”轴研究秦艽丸对银屑病患者肠道微生态及相关炎症因子影响. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(10): 53-58
- [61] 王卓, 彭颖, 李晓波. 四君子汤对两种脾虚模型大鼠肠道菌群紊乱的影响. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(9): 825-829
- [62] 邱曙光, 梁君. 四君子汤加减内服、外洗联合西医乳膏外擦辨治湿热型银屑病的临床研究. *陕西中医*, 2016, 37(7): 894-896